

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

N°

THÈSE

674

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

SENNACHÉRIE, Joseph, Stéphan, Maxime

Pharmacien-Chimiste, Diplômé

né le 18 Février 1896. à Port-de-Paix (Haïti)

Considérations sur le problème
de la Chimiothérapie sulfamidée
dans le traitement des septicémies
à Streptocoques Hémolytiques

Président : M. LEMIERRE, Professeur

1939

V. HELLO, Imprimeur

4, Rue Barbès, 4

MONTROUGE

(Seine)

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

SENNACHÉRIE, Joseph, Stéphan, Maxime

Pharmacien-Chimiste, Diplômé

né le 18 Février 1896. à Port-de-Paix (Haïti)

Considérations sur le problème de la Chimiothérapie sulfamidée dans le traitement des septicémies à Streptocoques Hémolytiques

Président : M. LEMIERRE, Professeur

1939

V. HELLO, Imprimeur
4, Rue Barbès, 4
MONTROUGE
(Seine)

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

LE DOYEN TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GULLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	CLOVIS VINCENT.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale
BEZANÇON (Justin)	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES .	Pathologie chirurgicale.
GAYET	Physiologie.
DE GENNES ...	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.
JOANNON	Hygiène.

MM.

LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL ..	Obstétrique.
LAROCHE Guy.	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expériment.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale
Mlle J. LÉVY .	Pharmacologie.
LÉVY - VALENSI	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX ...	Pathologie chirurgicale
MOLLARET ...	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET .	Pathologie chirurgicale
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT - DUTAILLIS	Pathologie chirurg.
PIÉDELIEVRE .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ - BOYER.	Pathologie chirurgicale

MM.

LARDENNOIS ..	Pathologie chirurgicale
LE LORIER ...	Obstétrique.
NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
SCHWARTZ ...	Pathologie chirurgicale
VAUDESCAL ...	Obstétrique.

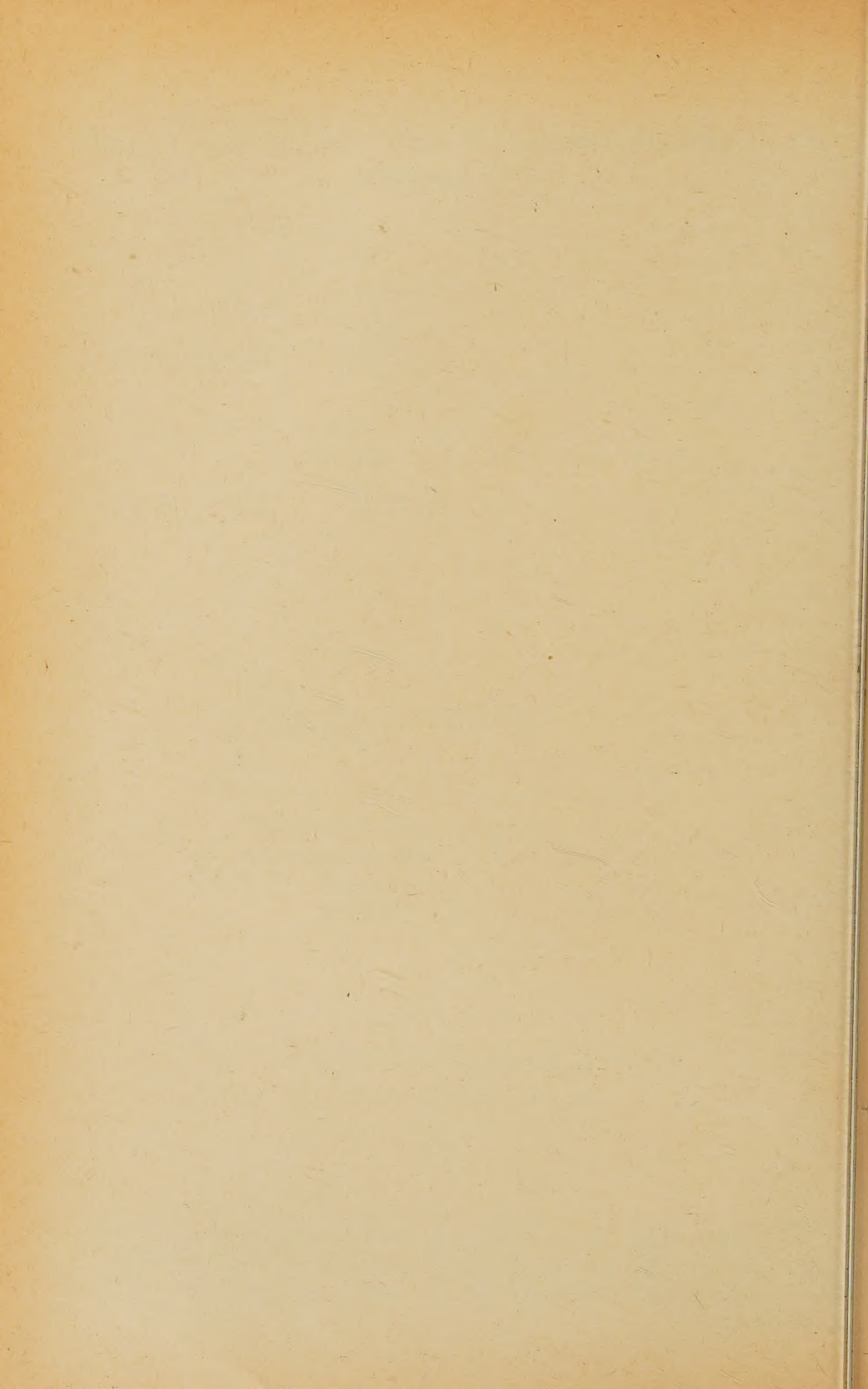
IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ...	
DONZELOT ...		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VAL-			
LERY - RADOT.		MM.	
SÉZARY		ECALLE	Clinique obstétricale.
		METZGER	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



A MON PERE ET A MA MERE

(In Memoriam)

A MA FAMILLE

A MARGARET

MEIS ET AMICIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur LEMIERRE

Membre de l'Académie de Médecine

*Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses
à l'Hôpital Claude-Bernard*

Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la Présidence de cette thèse.

Hommage de profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur GREGOIRE
Membre de l'Académie de Médecine
Membre de l'Académie de Chirurgie
Professeur de Clinique Chirurgicale
à l'Hôpital Saint-Antoine

Dont le service me fut d'une
aide précieuse.

Respectueuse gratitude.

A TOUS MES MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE PARIS

A MES PROFESSEURS DE STAGE

Hommages très respectueux.

INTRODUCTION

La Septicémie à streptocoques hémolytiques, l'une des maladies infectieuses les plus graves qui existent, n'a pas semblé avoir suscité dans le passé, de suffisantes recherches, des efforts continus, quant à son expérimentation, sa neutralisation ou sa guérison. Elle était et est encore considérée, aujourd'hui, par la majeure partie des praticiens, comme une maladie à issue fatale, à plus ou moins brève échéance, sauf quelques exceptions inexplicables, d'ailleurs, qui ont tout l'air d'être miraculeuses.

Des tentatives de traitement de toutes sortes, depuis la protéinothérapie, la colloïdothérapie, la vaccinothérapie, l'immunothérapie, la sérothérapie, l'hémothérapie, certaines chimiothérapies antérieures, jusqu'au banal abcès de fixation à la térébenthine, se montrent d'une efficacité le plus souvent quasi nulle ou peu active, dans la plus grande majorité des cas.

Une nouvelle phase de chimiothérapie antibactérienne, dite sulfamidée, datant de 1935, des découvertes de Mietzsch et Klarer et des fameuses expériences de Domagk sur la Septicémie expérimentale à streptocoques hémolytiques de la souris, en Allemagne, remporta aussi en France, avec Fourneau, Fré-fouel, Nitti, Bovet, Girard, Goissedet et leurs collaborateurs, de nombreux succès. On nous annonce de grands espoirs contre toutes les streptococcies. Les septicémies devraient être vaincues.

A l'analyse des faits, sans vouloir, nullement, diminuer les bienfaits de cette médication qui se montre heureuse dans certains cas, comme dans l'érysipèle, certaines méningites à streptocoques, certaines méningites cérébro-spinales, dans la gonococcie, qui nous apporte une arme bien précieuse dans l'arsenal thérapeutique antistreptococcique assez limité et bien pauvre, se confinant dans un empirisme de répétitions depuis des années, nous pouvons affirmer, par la Clinique, que dans les septicémies positives, avérées, à streptocoques hémolytiques, les résultats constatés ne sont pas toujours constants, pour un grand nombre de cas, et sont loin d'être concluants, contrairement à l'expérimentation animale.

Ce qui veut dire que l'on ne doit pas s'endormir sur les premiers lauriers, que chimistes, bactériologistes, biologistes, pharmacologues et cliniciens, doivent grouper leurs efforts, s'éclairer les uns les autres et poursuivre leurs recherches et leurs luttes, si bien commencées, contre le streptocoque, « ce microbe à tout faire de Peter », cause d'une grande partie des mortalités humaines et dont la gamme d'infections embrasse toute la pathologie, tant médicale que chirurgicale.

CHAPÎTRE PREMIER

Le Streptocoque

Le streptocoque, saprophyte de la peau, des diverses muqueuses des cavités de l'économie, très répandu dans la nature, peut devenir excessivement pathogène pour son hôte. Entrevu et décrit bien avant par Pasteur, en 1860, il fut découvert et décrit en 1869, par Coze et Feltz, de Strasbourg, chez une femme atteinte d'infection puerpérale grave. Pasteur et ses collaborateurs, Jaubert, Chamberland, Roux, Doléris, de 1875 à 1879, ont montré la relation de ce microbe en « petits chapelets de grains sphériques » et la fièvre puerpérale. Fehleisen l'isola des lymphes érysipélateuses, le reconnut comme auteur de l'érysipèle. Chauveau, Arloing, Bumm et Fernand Widal, en l'inoculant au lapin, confirmèrent les travaux de Pasteur. Widal, dans sa thèse de 1889, rend le streptocoque responsable de l'infection puerpérale, des phlébites, des supurations. Doléris montra la pluralité des microbes dans les lochias des infectées, dans sa thèse inaugurale, depuis 1880.

Le streptocoque se présente sous la forme de cocci (grains) arrondis, ovalaires, immobiles, quelquefois isolés en diplocoques, le plus souvent en chaînettes de 4, 6, 8, 10 éléments. Les cocci sont généralement libres ou parfois inclus dans les leucocytes polynucléaires quand il y a suppuration. Ils ne sont pas encapsulés,

pourraient l'être dans le milieu sanguin (Levaditi). Ils sont anaérobies facultatifs et prennent le Gram. De vieilles cultures peuvent se décolorer parfois, les jeunes le prennent toujours.

Les races ou les espèces de streptocoques sont si variées et nombreuses que nous ne nous attarderons pas longtemps à cette question qui est un sujet de vaste discussion non encore réglée entre les éminents bactériologues de différentes écoles. La lutte des unicistes et des pluralistes continue jusqu'à présent. Les pluralistes considèrent les streptocoques comme formant une espèce, mais de plusieurs races différentes. Les unicistes croient qu'ils appartiennent tous à une seule et même espèce. Querelle toujours pendante, dont on ne peut entrevoir bientôt la solution.

Les différentes propriétés du streptocoque peuvent varier dans une assez large mesure. On a tenté d'édifier des espèces différentes, suivant les variations morphologiques (Lingelsheim), l'aspect des cultures en bouillon (Behring), sur pomme de terre (Morot), au lait (Klein), la virulence expérimentale (Lingelsheim), etc. Mais les recherches de contrôle, surtout celles de Widal et Bezançon, de H. Vincent, ont montré que ces diverses propriétés sont contingentes et peuvent varier, pour un même échantillon, au gré de l'expérimentateur. Il est de même établi que leur provenance ne suffit pas à individualiser les streptocoques. On ne relève pas de différence entre ceux des phlegmons, de l'érysipèle ou des septicémies (Dopter-Sacquépée). Marmorek soutint en 1902 la théorie de l'unicisme. Besredka, H. Vincent supposent tout au moins plusieurs variétés de streptocoques. Actuellement les pluralistes et la plupart des auteurs semblent être plus près de la vérité. On se base sur ces données pour créer la séro-

thérapie, en utilisant comme antigènes les toxines préparées de plusieurs races sélectionnées. Les propriétés fermentatives des sucres, comme base de classification, se sont montrées d'une fixité peu absolue et variée, souvent interchangeable pour le même échantillon de microbes.

D'autres ont essayé la méthode de l'agglutination (Gordon, Durand, Sedallian), d'autres le pouvoir préventif des sérums (Dochez, Avery, Lancefield). Ces méthodes paraissent en avoir limité les groupes à un nombre assez restreint, mais elles demandent d'être mieux étudiées et connues.

Nous revenons donc à la classification de Shottmuller qui distingue : 1° le *Streptococcus longus pathogenes hemolyticus*, le plus souvent isolé chez l'homme, dont la propriété de former un halo de décoloration dans la gélose au sang, dû à l'hémolyse des globules rouges, est bien connu maintenant;

2° Le *Streptococcus mitior s. vididans*, non hémolyticus. L'agent pathogène de l'endocardite maligne lente, la maladie de Jaccoud-Osler;

3° Le *Streptococcus putridus* qu'il accuse dans les infections puerpérales;

4° Le *streptococcus mucosus*, actuellement classé parmi les pneumocoques.

Il y a des streptocoques hémolytiques et des streptocoques non hémolytiques. Certains auteurs soutiennent que des races non hémolytiques pourraient le devenir après repiquage. Les caractères morphologiques des chaînettes et des cocci ne peuvent être pris comme sujet de classification, comme le voulaient Lingelsheim pour le *Streptococcus longus* et le *Strep-*

tococcus brevis, Kurth pour le Streptococcus conglomeratus et Veillon pour le Streptococcus tenuis (à grains très petits). Ces variations n'ont rien de spécifique et peuvent être reproduites avec un même échantillon (Widal, Bezançon). Le streptocoque hémolytique peut être du type longus, brevis ou conglomeratus.

Le streptocoque viridans, non hémolytique pour certains auteurs, serait plutôt doué d'un pouvoir hémolytique plus léger, car cette teinte verdâtre du milieu de culture résulterait d'une hémolyse légère, avec formation probable de méthémoglobine plus ou moins modifiée. Ce streptocoque viridans serait souvent isolé des sécrétions nasales, bronchiques, de la cavité buccale, de certaines suppurations et surtout des végétations endocarditiques et du sang des sujets atteints de la maladie de « Jaccoud-Osler » dont il est l'agent pathogène presque spécifique, résistant à tout traitement, à évolution fatale, quoique plus lente et plus éloignée que celle de la septicémie à streptocoques hémolytiques. Il est non pathogène pour l'animal d'expérimentation. Duvoir avance l'idée, que les végétations valvulaires, endocarditiques préexistantes, seraient pour le streptocoque viridans plutôt un foyer de culture favorable, optimum, qui exalterait sa virulence. Le Pr. Vincent incriminerait les contractions rythmées et actives du cœur comme s'opposant à la cicatrisation des lésions déjà anciennes de l'endocarde et aussi l'ensemencement réitéré sinon presque continu par le viridans issu du foyer infecté.

Il semble bien établi, par ailleurs, que des streptocoques hémolytiques peuvent être transformés en streptocoques viridans et vice versa. Ainsi Schnietzer et Munter, inoculant des streptocoques hémolytiques dans le péritoine de la souris, retrouvent trois heures

après des streptocoques viridans, ce dernier pouvant à nouveau redevenir hémolytique.

Il existe aussi des streptocoques non hémolytiques ou anhémostolytiques n'attaquant pas les globules rouges, et ne modifiant pas les milieux du sang.

Pour Blake, il y aurait comme classification, des « Strept. hemolysans » et des « Strept. non hemolysans » qu'il différencierait par leurs propriétés fermentatives sur les sucres, lactose, et Mannite, en Strept. buccalis, strept. foecalis, strept. equinus. Pour le moment, la valeur de ces diverses classifications représente de simples constatations de fait sans valeur générale réelle.

Les auteurs américains Smith, Brown, Williams, Cummings, divisent les streptocoques en trois ou quatre types : Alpha = le strept. viridans avec hémolyse partielle ; Alpha prime = strept. pseudohemolytic (Cummings), intermédiaire entre l'Alpha et le Bêta. Le type Bêta = le streptoc. hémolytique avec zone de décoloration. Le type Gamma = le strept. non hémolytique ou anhémostolytique. Il importe, cependant, de souligner que la plupart des streptocoques franchement pathogènes pour l'homme sont hémolytiques, comme l'ont démontré Tissier, Levaditi, dans les plaies de guerre, mais cette règle elle-même comporte des exceptions.

Il est admis actuellement que le streptocoque est anaérobie facultatif. L'Ecole française doit à Veillon le mérite d'avoir le premier soulevé le problème de l'anaérobie en 1893, avec l'isolement d'un streptocoque qu'il nomma le micrococcus foetidus, un microcoque strictement anaérobique, confirmé par Rist, Berzamer, comme l'ont montré notre maître le Professeur Car-

not et son élève Prévôt dans sa thèse de 1924 sur les streptocoques anaérobiques.

On en trouve dans certaines infections intestinales, péritonites, dans les phlegmons du petit bassin, dans les infections puerpérales, certains abcès et phlegmons de l'amygdale, dans les otites, les cholécystites, etc... Le micrococcus fétide de Veillon, le strept. putride de Shottmuller, les strept. de Kronig, de Lenkowitz, pour ne citer que ceux-là.

Bergey en 1895, trouvant le streptocoque dans la gorge des scarlatineux, émit l'hypothèse de la scarlatine maladie à streptocoque pour la première fois. Elle fut très combattue et reprise plus tard par Dick et Gl. Dick en Amérique. Leur réaction de Dick, leur sérothérapie et leurs brillants travaux n'ont pas fait dévier l'Ecole française des données classiques que la scarlatine est une maladie à virus filtrant et que le streptocoque hémolytique ne serait qu'un microbe pathogène d'association ou de sortie (Nicolle, Lemierre, Debré). Depuis les travaux de Dick, un rôle un peu plus important est néanmoins attribué au streptocoque hémolytique, comme microbe d'association, par beaucoup d'auteurs.

Hauduroy, Lesbre et d'autres auteurs ont rapporté l'existence de certaines formes filtrables de streptocoque sur bougie Chamberland L³ donnant du streptocoque.

Le streptocoque hémolytique est souvent isolé des affections de l'homme, du sang des septicémies puerpérales, du post-avortum, médicales et chirurgicales, des otites, des mastoïdites, des angines, des phlegmons de l'amygdale, des phlébites, des grandes épidémies qui autrefois, avant l'ère pastoriennne, ravageaient les

crèches de nourrissons avec des bronchopneumonies et les maternités avec des septicémies, cause des complications tardives des maladies infectieuses, de la grippe et autres infections. Hooker et Anderson, du Département d'Immunology de Boston, l'accusent d'avoir causé plus de fatalités dans la dernière épidémie d'influenza de 1918, dans le monde entier, que la guerre elle-même.

Nous retiendrons des travaux originaux de Hauduroy à l'Institut de bactériologie de Strasbourg, en 1925, l'action du streptocoque hémolytique sur le sang. Le streptocoque hémolytique sécrète une hémolysine ou streptocolysine (Besredka) qui lèse d'abord peu à peu le stroma des globules rouges et met en liberté l'hémoglobine qui est transformée en méthémoglobine acide et alcaline, celle-ci d'une façon plus importante. Son expérience *in vivo*, sur le lapin, avec une souche virulente, montre une baisse de la résistance globulaire de 4,5 à 1,5 en 24 heures, avec laquage du sang et mort de l'animal après 26 heures.

Donc cette action de lyse continue, progressive, expliquerait cette anémie intense des sujets atteints de septicémie ou de septicopyohémie, dont le chiffre avoisinerait souvent celui de l'anémie pernicieuse grave. Il est à noter, aussi, la production d'une leucocyte par certaine souche virulente, qui neutraliserait et détruirait les globules blancs. Cette leucocyte serait plus parallèle à la virulence que l'hémolysine elle-même, thermolabile à 60° dans 30 minutes (McLeod, Evans, Williams). L'hémolysine ou l'exotoxine est thermolabile à 55°, pendant 30 minutes.

Le Ph optimum du streptocoque hémolytique est Ph 6,8—Ph 8,5.

Pour Williams, le streptocoque hémolytique donnerait une exotoxine, l'hémolysine, qui lyse les globules rouges; une endotoxine qui causerait la production d'opsonines, et certaines souche virulente, produirait une leucocytine qui inhiberait et détruirait les leucocytes.

CHAPITRE II

Les Septicémies à streptocoques hémolytiques

La septicémie à streptocoques hémolytiques est d'un extrême polymorphisme, quant à sa symptomatologie clinique. On pourrait dire la maladie septicémique, car chaque malade fait sa symptomatologie propre et variée.

Le mot septicémie entra dans la nosologie médicale en 1847, il y a près de 92 ans, avec Piorry, et fit fortune, donnant lieu toutefois à des discussions répétées, jusqu'à ce jour. Pour lui, c'était une infection du sang ou une altération du sang, causée par la résorption des matières septiques ou putrides au niveau des plaies. Le sens s'est élargi pour englober l'idée d'une infection du sang avec un état général grave, hyper toxique, hyperinfectieux. Le public continue, encore aujourd'hui, à l'appeler un « empoisonnement » du sang. La septicémie est connue depuis l'antiquité. Hippocrate en parla, à sa façon, dans sa « fièvre ardente », Celse, Galien aussi, les médecins du Moyen Age. Une grande partie de ces « fièvres malignes », « fièvres putrides », du dix-septième, dix-huitième, dix-neuvième siècle, certaines infections puerpérales graves, épidémiques, bien connues des accoucheurs, de Mauriceau, de Baudelocque, de Tarnier, des chirurgiens, et que l'on n'arrivait pas à interpréter avant l'ère pastoriennne, furent des septicémies à streptocoques hémolytiques. Enfin l'ère pastoriennne arriva :

avec Pasteur, Lister, l'application de l'antisepsie, de l'isolement, plus tard de l'asepsie, qui fit comprendre l'étiologie microbienne et infectieuse de cette grave maladie, réduisant les hécatombes dues au streptocoque.

La pathogénie de la septicémie est encore inconnue. Nous ne savons pas pourquoi certains sujets portant des plaies énormes ne font pas de septicémies, et pourquoi d'autres, avec des plaies infimes, presque invisibles, inexistantes même, le font.

Ici se touchent de près, le rôle vague du terrain, de l'autodéfense de l'organisme, de l'immunité, qui voilent notre ignorance de ces grands phénomènes naturels. Pourquoi un petit pourcentage d'enfants, quoique vaccinés régulièrement à l'anatoxine de Ramon, font quand même une diphtérie grave et les autres non ? Tissier et Levaditi étudiant les plaies de guerre, disent que certains sujets sont incapables de produire des anticorps, qu'il y aurait une anaplasie qui s'exagérerait au cours des infections locales et générales.

La ligne de démarcation entre la bactériémie et la septicémie est très difficile à préciser. Debré, Patel, Moiroud, au Congrès de Chirurgie de 1938, ont émis le fait que la pullulation des microbes dans les septicémies ne se fait que rarement, sinon vers la fin de la maladie, après le fléchissement de l'organisme. Lemierre, Fiessinger l'ont aussi montré quelque temps avant. Des décharges de microbes peuvent se faire dans le sang, vers les émonctoires, qui ne sont nullement des septicémies (Fiessinger, *Médecine Expérimentale*).

Le Professeur agrégé Gastinel et Reilly, assistants et collaborateurs de notre maître le Professeur Lemierre

à Claude-Bernard, dans leur rapport au dix-neuvième Congrès de Médecine, ont donné une certaine base de séméiologie, à l'état septicémique, qui se rapproche un peu de celle des Professeurs Nicolle et Debré, et à laquelle M. Patel fit appel au Congrès de Chirurgie, dans son rapport. Pour Gastinel et Reilly, il faut : 1° des phénomènes généraux graves traduisant une dissémination infectieuse; 2° L'apparition de symptômes d'imprégnation toxique qui peuvent être prédominants; 3° la présence transitoire ou permanente dans le sang de germes vivants qui ne sont que des témoins d'un envahissement diffus.

« Il y a septicémie, disent-ils, quand l'examen met en évidence un ensemble de signes portant la marque de la diffusion infectieuse : altération de l'état général, imprégnation toxique ou détermination métastatique multiples, quand l'infection est généralisée, évoluant en laissant au second plan du tableau le foyer initial qui lui a donné naissance. Il est toutefois certain que, sur le terrain clinique, il peut apparaître difficile d'établir une limite entre les septicémies et les bactériémies. Qu'au cours d'une infection locale, survienne une métastase isolée, sans modification marquée de l'état général, chacun y reconnaîtra la preuve d'un simple passage de germes dans le sang (bactériémie); que de nouvelles manifestations à distance apparaissent dans un délai plus ou moins bref, dira-t-on qu'on est en présence d'un état bactériémique persistant ou de sa transformation et état septicémique ? Seule l'évolution pourra un jour venant, et grâce aux signes connexes de généralisation infectieuse, placer l'observateur dans un ou l'autre de ces groupements. »

L'étiologie des streptococcémies est des plus variées. L'exaltation dans un foyer inflammatoire local d'un

streptocoque préexistant ou saprophytique, autogène, hétérogène, d'une lésion cutanée ou muqueuse, d'une infection oto-rhino-laryngologique, d'une infection puerpérale, du post-partum, du post-avortum, d'une infection cryptogénétique, d'une contamination de l'entourage par porteurs de streptocoques, sains ou infectés, comme l'ont montré Sédailan à la Maternité de Lyon en France, D. et L. Colebrook en Angleterre, De Lee en Amérique, Drbohlav en Tchécoslovaquie.

Nous ne chercherons seulement qu'à esquisser ici la symptomatologie. M. Lièvre, dans son intéressant travail de 1938 à Claude-Bernard, dans le service des maladies infectieuses du Professeur Lemierre, divise les septicémies à streptocoques hémolytiques, en « septicémies durables » et « septicémies éphémères » — que d'autres appellent des bactériémies — c'est un point qui n'est pas encore, actuellement, bien tranché. Il présente 48 cas, courant sur une statistique de trois ans. Elles peuvent être classées en suraiguës, aiguës, subaiguës, chroniques ou prolongées, ce qui ne change en rien leur gravité, avec un pronostic restant toujours réservé.

Malgré ce partage, toute cette symptomatologie reste intriquée : le septicémique faisant sa maladie suivant ses réactions individuelles. Tel septicémique faisant une maladie bruyante avec de nombreux foyers métastatiques, qui traînera 3 à 4 mois, deviendra chronique, subaiguë ou prolongée, guérira même; tel autre avec une symptomatologie plus muette, avec une apparence de peu ou pas de lésions, aura une évolution fatale à brève échéance. Dans ces « septicémies durables », que nous dirions bien « septicémies constituées », on peut voir un état de prostration assez marquée, rappelant celle de la dothiënenterie, un

faciès terreux de grands infectés, de la dyspnée, de la dissociation du pouls et de la température, des éruptions cutanées, des érythèmes scarlatiniformes, morbilliformes, rubéoliformes, du purpura ou en forme de « purpura fulminans » d'Hénoch, des ecchymoses diffuses ou localisées, des hémorragies viscérales, des muqueuses par embolies microbiennes ou altération de la crasse sanguine, de l'impétigo, des suppurations, des placards érysipélateoïdes (Lemierre, Deschamps).

Les localisations pulmonaires sont fréquentes, un tiers des cas, dit Lièvre, avec de la dyspnée, des râles bronchiques disséminés ou des foyers de condensation, une matité ou sub-matité, des râles sous-crépitaux, parfois un souffle de congestion aux bases, des pleurésies purulentes à streptocoques ou pas, de l'œdème pulmonaire aigu (Lemierre), des abcès du poumon, des foyers de bronchopneumonie. Dans ces formes suraiguës on peut avoir de la polypnée, des infarctus, des atteintes des centres nerveux, des abcès du cerveau, des méningites à streptocoques, de pronostic fatal. Pour Lemierre, les abcès multiples du poumon, la gangrène pulmonaire au cours de ces septicémies seraient toujours d'un pronostic fatal. L'origine sanguine et infectieuse reste pour beaucoup d'auteurs la grande cause de toutes ces manifestations pulmonaires. Fiessinger, Castera, Roch et leurs collaborateurs rapportent un cas de septicémie consécutif à un foyer pulmonaire localisé.

De toute cette pathologie, comme l'on voit, si vaste, l'appareil circulatoire mérite d'être cité au premier rang, car son atteinte semble imprimer une allure de la plus haute gravité à son évolution, avec un pronostic qui paraît être toujours fatal. Les lésions valvulaires, rhumatismales, antérieures, sembleraient y pré-

disposer suivant certains auteurs. Mais elles peuvent se constituer sans lésions antérieures. A noter la tachycardie qui peut être extrême à 120, 130, 140 pulsations. La myocardite, avec chute de la tension artérielle, l'affaiblissement ou l'assourdissement des bruits du cœur. L'endocardite ulcéro-végétante qui peut être aiguë avec des souffles variables, bruyants, râpeux, piaulante. Le plus souvent, vu l'extrême tachycardie et l'état d'anémie assez marquée qui y est associée, on entendra un souffle léger, mésocardiaque, changeant de sièges, sans caractères d'organicité.

Les phlébites et les arthrites suppurées sont bien connues dans les complications streptococciques. Les phlébites peuvent être unilatérales, bilatérales ou multiples (Lièvre, Caïn, Ourly). La phlébite cerulea de Grégoire dénotant une atteinte artérielle avec baisse de la perméabilité et des oscillations artérielles. Les phlébites suppurées se voient assez souvent, surtout des phlébites profondes, des phlegmons, localisés ou diffus du petit bassin, bien connus des accoucheurs et des chirurgiens.

Autres phénomènes morbides, le frisson répété, qui peut être quelquefois solennel, dont nous profitons pour faire une hémoculture, confirmer le diagnostic et suivre l'évolution.

Notons à l'appareil digestif un état saburral de la langue, une anorexie assez marquée qui semble souvent accompagner les septicémies. Des gastrorragies, des entérorragies, des embolies mésentériques, font quelquefois partie du tableau clinique, les embolies pulmonaires plus fréquemment. La splénomégalie, l'hépatomégalie plus ou moins variée sont de règle; ces organes peuvent être douloureux à la palpation.

Le subictère et l'ictère sont fréquents, traduisant une atteinte hépatique qui serait pour Fiessinger assez courante chez les infectés aux streptocoques hémolytiques. L'atteinte rénale est assez marquée. Les urines sont hautes en couleur, renfermant des pigments biliaires, de l'urobiline. Il y a souvent de l'oligurie, de l'albuminurie, de l'anurie plus rarement, une azotémie variée, un certain état d'insuffisance rénale. Des métastases oculaires (Lièvre, R. Couvelaire) ont été rapportées.

L'action hémolysante de la toxine du streptocoque se révèle d'emblée, par la lyse massive des globules rouges, tombant à 3, 2, 1 million et demi même de globules rouges, produisant une anémie souvent plus importante que l'anémie pernicieuse de Biermer. L'agranulocytose survient quelquefois. Lemierre, Laporte, Brocard, Frumusan rapportent deux cas d'agranulocytose avec anémie et pullulation de streptocoques dans la moelle osseuse (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôpitaux Paris*, 1935, p. 1058). L'évolution des formes suraiguës dure 2 à 8 jours, des formes aiguës 2 à 3 semaines, des formes subaiguës ou chroniques ou prolongées 2, 3, 4 mois ou plus.

La septicémie à streptocoques chez l'enfant ne varie pas beaucoup de l'adulte, mais plus l'enfant est jeune, plus elle est grave. Des formes éphémères ou bactériémiques existent surtout d'origine angineuse, otitique. Six cas à Claude-Bernard (Lemierre, Lièvre). La guérison spontanée se voit aussi chez l'enfant (Lemierre, Cathala, Chabrun). La question des septicémies éphémères ou bactériémies à hémoculture positive transitoire, bien individualisées par Lièvre, ne sont pas encore bien connues, vu l'étroite ligne de

démarcation existant avec de vraies septicémies durables ou constituées. Ce serait dans la série otitique, angineuse plutôt. Elles auraient des crises d'accès répétés, à allure pseudo-palustre assez sérieuses, durant 2 à 3 jours avec l'hémoculture positive et des localisations métastatiques plus limitées, un pronostic de guérison généralement favorable.

CHAPITRE III

Discussion sur la chimiothérapie sulfamidée et ses modes d'action dans l'organisme

I

D'abord, une grande question du problème posé, sur laquelle les chimistes eux-mêmes, auteurs de la chimiothérapie sulfamidée, et leurs biologistes expérimentateurs, n'arrivent pas à se mettre d'accord, après plus de trois années de leurs importantes découvertes : Comment agissent, dans l'organisme, ces corps sulfamidés ? La pharmacologie et la clinique pourraient essayer de suppléer aux défaillances du laboratoire, pour éclaircir ce problème. Ces produits n'étant que depuis peu dans la pratique courante, l'expérience, la mère pratique, de toutes les sciences, attendra encore l'œuvre du temps, pour préciser ses jugements.

Notre but, donc, sera plutôt une critique impartiale, cherchant à tirer au clair certaines conclusions. Tous ces chimistes de la chimiothérapie antibactérienne ont bien mérité de la Médecine, malgré l'état encore incomplet des succès. La clinique moderne doit avoir une tendance réceptive.

C'est dans la collaboration du laboratoire et de la clinique, qu'évoluera la Médecine vers des progrès utiles à la Race humaine.

On ne peut parler de chimiothérapie sans citer le nom d'Erlich, l'un des grands pionniers de la chimiothérapie antiprotozoaire et antibactérienne. Ses essais avec les colorants, trypan-bleu, trypan-rouge sur les trypanosomiasés et les spirochétoses expérimentales, en 1904, ouvrent l'ère des synthèses arsénicales (stibiée, bismuthique mercurielle, uréique, antipaludique. Ses propres synthèses d'arsénobenzènes antitreponémiques resteront célèbres dans la médecine. Déjà, en 1913, Eisenberg avait montré certaines propriétés antibactériennes des colorants azoïques, des azo-composés tels que le groupe (chrysoïdine-2-1 diaminoazobenzol). Il fut suivi, sur cette voie, par plusieurs auteurs et expérimentateurs.

Certains dérivés, comme du jaune d'acridine, connaîtront plus tard quelques succès. La chimiothérapie antibactérienne, contrairement à l'antiprotozoaire, enregistra plutôt des défaites. Domagk, en 1935, fut le premier à réussir, en Allemagne, des expériences conclusives sur la septicémie streptococcique expérimentale de la souris, et ses essais représentent une page mémorable dans l'histoire de la thérapeutique antibactérienne. Grâce à un colorant azoïque, dont la synthèse est due à ses deux collaborateurs Klarer et Mietzsch, des laboratoires de la Farben-Industrie.

Ce sulfamido-chrysoïdine dont ils firent aussi une solution, a donné des résultats remarquables dans les infections streptococciques.

En France, à Girard est due la première application de cette thérapeutique avec leur synthèse du chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine, colorant azoïque rouge, et plus tard du carboxy-sulfamido-chrysoïdine à affinité tinctoriale et effet toxique moindres. Fournieu, dont le nom illustre depuis longtemps l'École

française de chimiothérapie à l'Institut Pasteur, avec ses collaborateurs Tréfouel, Nitti et Bovet, ont joué une grande part dans la découverte d'un nouveau corps sulfamidé blanc, le para-amino-phényl-sulfamide (1162 F) et de ses propriétés antibactériennes, qu'ils disent d'un pouvoir plus actif et plus étendu.

A ces noms il faut ajouter ceux d'autres auteurs français : Gley, Levaditi, Tiffeneau, Lemierre, Harvier, Launoy, Hazard, Fabre, Durel, Goissedet, Armand-Delille, Mayer et leurs collaborateurs qui ont contribué, les uns, à étendre nos connaissances sur les ressources de cette nouvelle thérapeutique, les autres à l'enrichir de nouvelles synthèses. Citons, succinctement, les corps sulfamidés les plus utilisés en France dans la clinique :

Le carboxy-sulfamido-chrysoïdine, corps azoïque de Girard, moins coloré que le chlorhydrate, et solution, serait pour Girard le plus anti-streptococcique des sulfamides.

Le corps sulfamidé blanc de Fourneau- le para-amino-phényl-sulfamide ou (1162 F), d'un pouvoir actif assez étendu, et solution. Le corps blanc benzyl-amino-phényl-sulfamide de Goissedet, Despois, ou le (46 R.P.) que Mayer dit le moins toxique de tous, mais pas des plus actifs (Harvier), son dérivé soluble, le para-y-phényl-propyl-amino-phénylsulfamide-a-y-disulfonate de sodium ou (40 R.P.). Le dérivé sulphoné, le diacétyl-diamino-phényl-sulphone (1399 F.) auquel on réserve des actions particulières dans les gonococcies et les pneumococcies. Le dernier venu des dérivés, le sulfamido-pyridine (693) qui semble recueillir des faveurs surtout dans les gonococcies, après, dans les pneumococcies, les méningococcies, certaines staphylococcies.

Le Prof. de pharmacie Fabre semble être favorable au rapport $\frac{C}{T}$ ou coefficient chimiothérapique de ces produits, entre la dose curatrice expérimentale et la dose toxique. Ce rapport, dit-il, est évidemment d'autant plus faible que l'activité parasiticide ou neutralisatrice est plus grande et la toxicité pour l'hôte plus faible.

On doit néanmoins tâter les susceptibilités et être prudent dans l'application thérapeutique de tous ces produits, malgré certaines annonces commerciales d'innocuité qui cherchent à « capter la crédulité du médecin » (Harvier).

Nous ne nous étendrons pas, en détail, sur les accidents cutanés et sanguins des sulfamides, ils sont caractérisés dans toute la littérature médicale, tant étrangère que française, écrite à ce sujet. Tout corps à noyau benzénique et aminé, ou tout dérivé anilique soufré, à formule spéciale, mérite une certaine surveillance dans son application thérapeutique — il peut être très agressif, encore plus, chez certains sujets plus sensibles que les autres. A noter la cyanose que des auteurs attribuent à la méthémoglobine, à la sulfhémoglobine, qui peuvent apparaître seules ou être aggravées par des laxatifs salins comme les sulfates de magnésie, de soude. Ce sont des accidents d'anilisme aigu. L'anémie de taux varié. L'agranulocytose. De l'asthénie, de l'anorexie, de la céphalée, des vomissements, de la diarrhée, des ictères, des hépatites. De la sensibilisation au soleil. On a même cité des troubles neuro-moteurs, des polynévrites et des paralysies. Des troubles cutanés, des érythèmes, des éruptions urticariennes, morbilliformes, rubéoliformes, scarlatiniformes, du biotropisme de Milian. Les troubles de la spermatogénèse ont été rapportés par Marion, Bar-

bellion et leur élève Torres (thèse 1938), par Janet, Gouverneur, Jaubert, Motz, Durel; ces auteurs prétendent que c'est temporaire, il serait intéressant de préciser cette durée, en rapport avec la copulation et la fécondation ovulaire expérimentale animale. Tous ces accidents mentionnés peuvent rester à l'état frustré et léger dans une grande partie des cas. Les laxatifs et purgatifs salins sulfatés doivent être évités au cours des traitements. Marshall, Emerson, Cutting conseillent d'être prudent avec les rénaux.

Les résultats cliniques sont nombreux. Tous les auteurs sont d'accord que tous ces corps donnent de bons résultats dans l'érysipèle, sauf dans ses septicémies et ses complications (Lemierre et son élève Huguenin, thèse 1937). Le pronostic de l'érysipèle du vieillard, très grave, du nourrisson surtout, de l'érysipèle du cordon, fut grandement amélioré. Lemierre, Couve-laire, Lacomme, Tixier, Armand-Delille, Durel, Conte, Bloch-Michel, Gmelin, Schreus.

Dans les méningites cérébro-spinales, la chimiothérapie antibactérienne semble avoir apporté du renfort aux armes défaillantes du sérum antiméningocoque qui semble avoir perdu depuis quelque temps, pour des raisons inconnues, sa grande activité antérieure (Lemierre), soit par exacerbation de la virulence du méningocoque, surtout du B, soit par atténuations inconnues des propriétés antitoxiques du sérum monovalent (Lemierre). Lestoquoy, Paillas, R. Tiffeneau, Harvier, Perrault, Weill-Hallé reconnaissent de bons résultats surtout avec le (1162 F.), le corps blanc para-amino-phényl-sulfamide. Harvier, Armand-Delille conseillent l'association du sérum et des sulfamides. Dans les pneumococcies, les avis sont différents, excellents, pour les Anglo-Saxons, moins

partagés par ceux d'ici, on parlerait d'une atténuation des symptômes graves, mais la maladie suit son cours. Le corps blanc (1162 F), le sulphone (1399 F) et le dernier venu (693), le sulfamido-pyridine, semblent avoir des faveurs. Le Pr. Harvier fait des réserves sur les rapports des auteurs étrangers. Benda, Caïn, Cattan, Sikovay lui sont favorables. La gonococcie fut le triomphe des sulfamides, ici tous les auteurs sont d'accord pour préconiser le traitement mixte, lavage local et dose réduite, pour éviter les phénomènes toxiques constatés tant aux Etats-Unis qu'ici. Benda, Barbellion, Palazzoli.

Le corps blanc, le para-amino-phényl-sulfamide (1162 F), les sulphones, le (1399 F.) ou di-acétylamino-phénylsulfone, et surtout le sulfamido-pyridine (693), semblent avoir la préférence des auteurs. Des rapports favorables sur la colibacillose, la mélitococcie et les infections urinaires (A. Ravina), Palazzoli, Simon). Dans les pleurésies purulentes à streptocoques. Dans les méningites à streptocoques dont les 100 et quelques cas connus dans toute la littérature ont été presque toujours d'un pronostic fatal.

Notre ami le docteur Ruiz Cortez, de Bogota (Colombie), dans sa thèse de 1936, avec le Professeur Nobécourt, en ont bien précisé la gravité dans l'enfance et tracé quelques grandes lignes de sa symptomatologie et des tentatives de traitement. Le pronostic s'est un peu amélioré avec les sulfamides, quelques cas heureux ont été rapportés en France et à l'étranger. Corps azoïque associé au corps blanc (1162 F) ou corps blanc (1162 F) seul. Debré, Thiroloix, Grenet, Pinard, Maduro-Martin et Delaunay, R. Martin.

Et May rapporte un cas de méningite streptococcique et de septicémie à streptocoques chez une ma-

lade : la méningite a guéri, mais la septicémie a évolué fatalement post-avortum.

Les streptococcies du sang, c'est-à-dire les septicémies à streptocoques hémolytiques avec des hémocultures positives et la maladie de Jaccoud-Osler avec le streptocoque viridans, et les septicémies à staphylocoques, semblent être le gros écueil du traitement sulfamidé et ne semblent pas être beaucoup influencées dans leur pronostic habituel, malgré la grande euphorie du début. Sur ce point beaucoup d'auteurs sont d'accord avec nos maîtres, Lemierre, Harvier, Grégoire, Couvelaire, Lacomme.

A la Maternité Baudelocque, nos maîtres ont préféré tenter de la prophylaxie générale : « Mieux vaut prévenir que guérir ». Il y a de grands écarts entre la septicémie expérimentale à streptocoques hémolytiques de la souris, comme l'ont réalisé les laboratoires, et la septicémie, maladie de l'homme. L'installation des modalités expérimentales sont différentes des prodromes de la septicémie en clinique humaine.

Néanmoins certains résultats favorables ont été rapportés de partout. Ces travaux épars, sans relation, méritent d'être étudiés pour en tirer quelques éléments utiles au traitement. Nos maîtres les Professeurs Couvelaire et Lacomme, pour lutter contre les infections graves du post-partum, ont eu l'idée d'instituer dans leur service, à la Clinique obstétricale de Baudelocque, la prophylaxie générale et méthodique de toute femme rentrant en travail, au carboxy-sulfamido-chrysoïdine. Ils donnent jusqu'à huit comprimés de 0,20 par jour, en dose fractionnée. Ils la recommandent, d'ailleurs, avec réserve, en toute sagesse, sans se prononcer eux-mêmes, attendant l'œuvre du temps.

Ils font remarquer dans la thèse de leur élève Malet, de 1937, pendant deux ans, une baisse importante, voire surprenante des infections puerpérales :

132 pour 1.000 d'infections puerpérales bénignes au lieu de 213;

1,94 pour 1.000 d'infections puerpérales graves au lieu de 8,90 pour 1.000, et la chute à zéro de la mortalité par infections puerpérales graves ou par septicémies du service.

Une ombre au tableau : une certaine augmentation du pourcentage des phlébites, dont la raison n'est pas encore précisée, et peut-être avec une légère tendance emboligène. Les résultats pour eux, jusqu'à ce jour, sont très satisfaisants, ils les donnent avec réserve et attendent un temps plus long pour préciser leurs données.

De leur côté, les Professeurs Brindeau et Lantuéjoul, leur élève Picot, dans sa thèse de 1938, ont fait de même à la maternité de Tarnier, un essai de prophylaxie générale, mais sur un groupe plus limité de femmes, avec un dérivé du corps blanc, le benzylaminophénylsulfamide. Ils constatent une chute de 13,93 pour 100 à 3,13 pour 100 de morbidité globale par infection puerpérale. Un cas malheureux, avec un état septicémique, une péritonite suraiguë après une césarienne itérative évolua rapidement vers la mort, malgré le traitement. Ils sont satisfaits du résultat général, et attendent du temps pour confirmer leur expérience.

Le Professeur Harvier n'aime pas beaucoup l'idée de la prophylaxie chimique sur une grande échelle, étendue à tout et à tous. Il est de l'avis que c'est agir

un peu à l'aveuglette (Harvier). Picot dans sa thèse montre l'imprévisibilité d'une infection puerpérale grave, même après un accouchement, en apparence normal.

Nous laisserons à la Clinique, au temps, de décider leurs conclusions, ne voulant émettre aucun jugement trop hâtivement conçu. Il serait intéressant, toutefois, de lever une charte sanguine, une énumération globulaire au moins, par période, pour une série de femmes en couches et de leurs nouveau-nés, pendant et après les jours que les mères subissent le traitement prophylaxie. Cela augmenterait un peu les dates scientifiques de base de cette méthode générale de prophylaxie. Nous ignorons encore beaucoup, aujourd'hui, des personnalités cliniques et biologiques de la mère en couche et de son nouveau-né.

II

Comment agissent les sulfamides dans l'organisme

Nous revenons à cette grande question du problème des sulfamides, posé au début de ce chapitre, que nous avons, volontiers, reléguée à la fin, car elle représente le terrain litigieux, sur lequel s'affrontent, d'estoc et de taille, tous les chimistes et expérimentateurs qui ont contribué à cette œuvre des sulfamides.

Ils ne sont pas près de s'entendre sur ce problème de pharmacologie et de pharmacodynamie qui intéresse, au plus haut chef, la pathologie et la clinique, et dont l'universalité doit être reconnue par tous, sur

des bases déterminées. Espérons que ce temps ne sera pas très loin.

On sait que ces corps, *in vitro*, ne semblent pas posséder un pouvoir bactéricide assez marqué. Les corps azoïques en sont presque dépourvus. Gley et Girard maintiennent le contraire d'une façon assez logique : tout corps colorant azoïque possède un certain degré de chimiotactisme tinctorial direct, tant *in vitro* qu'*in vivo*, vis-à-vis des germes qui, tout en n'étant pas trop poussé, existe quand même. Les corps blancs, comme le para-aminophénylsulfamide (1162 F.), manifesteraient une action bactéricide plus prononcée *in vitro* et *in vivo*. Tréfouel, Nitti, Bovet l'affirment. Cette action est plutôt bactériostatique disent les autres. Pour Levaditi, il y aurait une exagération de la phagocytose, une excitation du tissu réticulo-endothélial qui aiderait à empêcher la capsulogenèse de certains germes, comme du streptocoque, et à faciliter leur phagocytose. Domagk aussi avait montré le rôle important joué par les leucocytes. Long et Bliss, Colebrook et Kenny, n'ont pas pu le démontrer et s'opposent à cette conception; avec Buttle et O'Mara, ils ont montré que le 1162 F. serait actif *in vitro* et dans le sang *in vivo* par des actions sur des cultures de microbes.

Ce fait est appuyé par Fourneau, Tréfouel, Nitti, Bovet, Depierre. Ils indiquent une action *in vitro* et *in vivo*, et le parallélisme qui existe entre l'action thérapeutique du para-amino-phényl-sulfamide *in vivo* et son action bactériostatique *in vitro*, soutenu par un diagramme de travaux de différents auteurs. Tréfouel, Nitti, Bovet, vu leur importante découverte du para-aminophénylsulfamide et de ses propriétés streptococciques, prétendent que le sulfamido-chrysoïdine, corps azoïque coloré ne deviendrait actif dans l'organisme

que par la scission de la chaîne di-azoïque —N=N— , en libérant le noyau para-amino-phénylsulfamide dans l'organisme, qui serait le vrai groupement nocif pour les germes et qui les mettrait aussi dans une ambiance réceptive aux processus normaux de défense de l'organisme. Telle n'est pas l'opinion de Gley et de Girard qui disent comment pour notre azoïque le carboxysulfamidochrysoïdine, nous donnons des doses en comprimé de 0,20, plus réduites que les vôtres, et vous en 0,50 plus grandes que les miennes ? Avec une vraie scission, c'est le contraire qui devrait exister ? Mayer invoque un autre processus d'action, par les hydroxylamines dérivées de l'oxydation de ces corps dans l'économie. Il a montré qu'un hydroxyparaphénylamide serait plus actif in vitro que le simple paraminophénylsulfamide, de même son dérivé nitré. Osgood croit à la neutralisation de l'exotoxine streptococcique, ce qui empêcherait les leucocytes d'être détruits par les streptocoques. Les leucocytes ne seraient pas altérés.

L'idée de l'activité directe du noyau ou du groupe para-aminophénylsulfamide dans l'organisme est aussi soutenue par Long et Bliss qui, in vitro, font agir un réducteur comme le chlorhydrate de cystéine sur une solution de sulfamido-crysoïdine (jaune). Ils ont eu à noter, qu'avant, la solution était inactive in vitro, tandis qu'après la réduction in vitro, elle devenait active contre le streptocoque. Mais comment s'est effectuée cette oxydation in vitro et quel est le vrai produit chimique qui en est résulté ? Ils croient que c'est le para-aminophénylsulfamide. D'autres auteurs ont montré qu'après l'absorption per os, du sulfamido-chrysoïdine, on retrouve du para-aminophényl sulfamide dans le sang et dans les urines. Colebrook et

Buttle montrent que le sang des malades traités par le para-aminophényl sulfamide présentait des propriétés bactéricides certaines lorsqu'il était recueilli et ensemencé avec un nombre limité de streptocoques.

L'hypothèse de Fourneau, Tréfouel, Nitti, Bovet, de la scission dans l'organisme de la chaîne de diazotation —N=N— des sulfamido-chrysoïdine, est soutenue par Fuller dans le *Lancet* du 23 janvier 1937. Cet auteur a dosé, dit-il, après l'administration de sulfamido-chrysoïdine par voie buccale, la sulfamidochrysoïdine dans le sang. Il a constaté que 75 % du colorant inchangé et l'aminophénylesulfamide dans l'urine et azoïque excrété se retrouvent dans l'urine sous sa forme réduite d'aminophénylesulfamide, cette forme ayant pu être obtenue à l'état cristallin.

L'aminophénylesulfamide a également pu être retrouvé dans le sang des malades traités par le sulfaminochrysoïdine 0,93 à 2,2 mg. pour 100. Les malades, ayant reçu du P.-aminophénylesulfamide, conclut-il, élimineraient celui-ci dans l'urine, 55 pour 100 s'y trouverait sous forme conjuguée. Il a aussi fait d'autres essais comparatifs sur la souris.

Donc, Tréfouel, Nitti, Bovet, à la lueur de ces recherches, maintiennent leurs vues : Le para-aminophénylesulfamide exerce une action directe et sans transformation bactéricide et bactériostatique. Ils s'opposent à l'hypothèse d'oxydation en hydroxylamines de Mayer, à la théorie « d'une transformation subie dans les tissus sous-cutanés, l'intestin ou les divers organes en un principe actif, véritablement agissant » de Levaditi.

Pour Bigler, l'action du sulfamide augmenterait le nombre des leucocytes, exagérerait leur pouvoir pha-

gocytaire. Ainsi, continue-t-il, les streptocoques altérés, inhibés dans leur croissance et intoxiqués par l'action directe du sulfamide, n'offriraient plus aux facteurs extérieurs qu'une résistance amoindrie et c'est à ce moment qu'interviendraient dans la lutte entre l'infection et l'organisme les facteurs naturels de défense, en particulier la phagocytose.

Buttle trouve un certain temps de latence in vitro, avant l'action du sulfamide dans un milieu du sang additionnée de streptocoques (deux heures). Osgood parle de 4 à 10 heures, suivant le milieu. Long et Bliss, Gray, Levaditi ont constaté ce temps de latence. Ils s'en demandent la raison, comment agirait-il ? Serait-ce en transformant le streptocoque ou serait-ce une modification du métabolisme ?

Ainsi, voilà que l'on revient indirectement à ces données de métabolisme invoquées, aujourd'hui, dans le mécanisme des arsénobenzènes contre le tréponème — l'organisme produirait cette arme lui-même dans le complexe du métabolisme.

Toutefois, malgré tous les intéressants travaux de Tréfouel, Nitti, Bovet et des autres auteurs, Mayer semble être le seul qui, dans ses premières recherches, ait essayé de trouver une hypothèse d'activité dans les transformations de l'organisme, en s'appuyant sur de vieilles règles de pharmacologie expérimentale et de pharmacodynamie. Pour Mayer, il y aurait bien scission de la chaîne azoïque - $\text{N}=\text{N}-$, suivant la théorie de Wieland de l'oxygène de la cellule vivante normale, comme accepteur de l'hydrogène, le ferment respiratoire de la cellule servant de catalyseur. Il montre qu'il y a réduction pour tout colorant azoïque, qu'il soit sulfamidé ou non. Il sortirait de ce clivage de

l'aminobenzène sulfamide, du triaminobenzène, mais que ces produits ne seraient pas les vrais produits actifs dans l'organisme, ceux-ci résulteraient plutôt d'autres éléments métaboliques. D'après Ellinger, Heubner, les amines formées se transformeraient en hydroxylamines, et ce sont ces derniers qui agiraient sur l'hémoglobine du sang pour produire de la méthémoglobine, comme des corps aniliques, les amines aromatiques (Fabre). Les dérivés nitrés seraient aussi réduits en hydroxylamines, d'après Lipschitz, oxyderaient l'hémoglobine en méthémoglobine. Ces corps produiraient peut-être des corps intermédiaires, comme des hydrazobenzène, nitrobenzène, des azobenzène. Nous nous demandions nous-mêmes quelle pourrait être la relation de cette méthémoglobine chimique avec l'action antistreptococcique ? M. Mayer croit qu'il existe des relations de cause à effet entre la formation de la méthémoglobine et l'activité antistreptococcique. Il montra que le sulfamide, *in vitro*, donne de la méthémoglobine en milieu sanguin.

D'après Auduroy, Williams, Dopter, Sacquepée, Besredka, le streptocoque produit une hémolysine, cette hémolysine pour Williams, pour Auduroy surtout, produirait aussi de la méthémoglobine acide (peu), alcaline (beaucoup) — par quel mécanisme — malheureusement l'étude des toxines microbiennes est encore à ses débuts. Les biochimistes, Polonoski, Machebœuf, Lausteiner, Heidelberger, nous promettent un avenir meilleur dans l'immunochimie et la chimie des antigènes, des toxines, des haptènes et des anticorps !

Quelle est donc l'action de cette méthémoglobine chimique sur la méthémoglobine microbienne, dans ce cas streptococcique, vice-versa ? La première formée

ou partiellement formée inhibe-t-elle l'autre, ou additionne-t-elle leurs effets nocifs, d'anémie, d'anoxémie, au grand détriment de l'organisme, après un temps donné ? Toutes ces données méritent d'être précisées, in vitro et in vivo expérimentalement pour arriver à éclaircir le problème des sulfamides, surtout dans les septicémies, pour se prémunir d'un ordre de combat ou d'utilisation plus effective peut-être...

Des contradictions existent aussi dans l'absorption et l'élimination des sulfamides. Pour Marshall, Emerson, Cutting, il s'éliminerait 80 pour cent d'aminophénylsulfamide par les reins, inchangé ou conjugué, quelquefois en acétylaminophénylsulfamide. Passage dans le sang en 4 heures — la plus grande partie éliminée en 24 heures, mais l'élimination totale peut durer quelques jours. Précaution donc avec les rénaux.

CHAPITRE IV

Traitement

Jusqu'à ce jour, il n'y a pas de traitement spécifique de la septicémie à streptocoque hémolytique. Les sérums antistreptococciques, quoique portant un nom spécifique, ne font que participer à la banalité de tous les traitements généraux, antérieurs et modernes. On peut dire que le pronostic habituel et son taux de mortalité, n'ont guère changé. Le traitement général, aussi, depuis trente ans est à peu près le même, sauf une nouvelle arme qui vient d'être ajoutée à notre arsenal thérapeutique (les sulfamides), qui ont fait naître un suprême espoir depuis les recherches célèbres de Domagk sur la septicémie expérimentale à streptocoques de la souris. La clinique humaine ne semble pas répondre à une analogie réelle, avec la septicémie expérimentale de la souris, malgré l'étiologie commune des deux maladies. Des résultats heureux sont rapportés de partout avec les sulfamides. Mais ce n'est pas un traitement spécifique, des échecs sans nombre sont aussi rapportés. A cause de cela nous ne nous étendrons pas sur tous ces cas disséminés dans la littérature, sans grande précision. On a l'impression qu'ils ne sont pas très nombreux. Une œuvre utile pourrait être faite, toutefois, si on en traduisait d'une façon précise, les modalités. Tout dans le passé qui n'est pas encore lointain a été mis en œuvre. Les arsénobenzènes, les dérivés du jaune d'acridine, le cuivre,

l'abcès de fixation, les méthodes de choc protéinique, la colloïdothérapie, la vaccinothérapie, la méthode canadienne du carbone pulvérisé, la sérothérapie anti-streptococcique, des transfusions, des immuno-transfusions. Rien n'a fait varier les pronostics courants qui semblent dépendre plutôt de la virulence des streptocoques et de la résistance du terrain.

Quelques-uns de ces traitements ont été abandonnés. Notre maître le Professeur Lemierre n'aime pas beaucoup les méthodes de choc dans les grandes infections où l'état général a l'air d'être très affaibli. La dissémination plus grande de l'infection et le manque de résistance de l'individu pourrait amener une issue fatale encore plus brève que ce que l'on espérait. Des cas pareils ont été constatés à plus d'une occasion à Claude-Bernard.

Tous les auteurs sont d'accord que l'action des sulfamides dans les septicémies à streptocoques hémolytiques avérées, à hémoculture plusieurs fois positives, restent plus ou moins aléatoires (Lemierre, Harvier, Grégoire, Boulin. Les septicémies du post-partum, du post-avortum, restent aussi graves qu'avant, avec une mortalité très élevée, malgré tous les traitements et les sulfamides. R. Couvelaire, un de nos jeunes maîtres de la Faculté, assistant du Professeur Grégoire, répète souvent l'aphorisme « qu'il n'en a jamais vu guérir, avec une hémoculture positive à plusieurs reprises », et les internes du service, Simon, Olier, Tissot, à la fin de leur internat, en disaient autant. Pour ainsi dire, on voit plutôt une évolution fatale qu'une guérison, dans la majorité des cas aigus et subaigus.

Que faire ?

Notre maître le Professeur Lemierre recommande des transfusions, surtout de petites transfusions de 60 centimètres cubes, qui lui paraissent avoir donné à Claude-Bernard d'assez bons résultats dans la lutte contre l'anémie et pour remonter l'état général. Le mode d'action des transfusions n'est pas bien connu. Mais on remarque toujours une certaine baisse de la température. Des auteurs disent qu'il y aurait un certain degré de choc transfusionnel. Elles améliorent l'état général. Nous associerons, volontiers, les petites transfusions à la sérothérapie antistreptococcique, quoique son action reste souvent sans effets notables, et au sulfamide, avec prudence, surveillant les réactions, car nos armes antistreptococciques sont assez limitées. Nous les utiliserons, dans une maladie aussi grave, pour mettre tout à notre actif pour réussir. Nous disant bien que nous avons fait tout ce qu'il y a à faire, en attendant qu'arrive une vraie formule spécifique.

Ce traitement associé n'est pas encore au point. Il faudra de nombreuses observations pour étayer et éclairer ses modes d'action. Doit-on intercaler un ordre dans son application ? L'avenir le dira.

Sur six cas du service de notre maître le Professeur Grégoire, à la clinique chirurgicale de l'Hôpital Saint-Antoine, qui sont venus du dehors, infectés, et sont rentrés dans le service de gynécologie, pour la plupart des cas du post-avortum, un cas en est parti guéri après un mois et demi d'hospitalisation, après un état septicémique grave, compliqué d'une embolie, d'une phlébite cerulea de Grégoire, qui finit par être bilatérale, mais comme une phlegmatia alba dolens. En deux ou trois fois l'hémoculture resta négative. Elle n'avait eu que du sulfamide.

Les autres cinq cas avec hémoculture positive, en plusieurs fois, ont tous eu une évolution fatale, à des échéances variées, malgré le sérum, les transfusions, les sulfamides.

D'autres auteurs recommandent des transfusions un peu plus importantes (100 à 150 centimètres cubes) mais un peu plus espacées. L'expérience était faite avec le para-aminobenzylsulfamide, corps sulfamide blanc, que l'on dit le plus actif. Lacomme préconise aussi du carboxysulfamidochrysoïdine. Il voudrait tenter des doses assez importantes, plus élevées, frappant vite et fort, en cas de septicémie déclarée. Il attend bientôt un cas pour essayer, car depuis l'institution de la prophylaxie au carboxysulfamidochrysoïdine, il dit, à la Maternité de Baudelocque, n'avoir pas eu la faveur de soigner un cas de septicémie. Il n'en a jamais vu depuis. D'autres conseillent le sulphone, le 1399 F.), le sulfamido-pyridine (693).

Il est à remarquer que ces malades souffrent souvent d'anorexie et d'un état général mauvais, et que c'est avec beaucoup de difficulté que l'on arrive à faire garder 8 à 12 comprimés de 0,50 de (1162 F.), en doses fractionnées par jour, ou de para-amino-phénylsulfamide. Des vomissements répétés peuvent nuire au traitement. La température descend d'un demi à un degré au début, pas toujours, et après reste stationnaire, vers la période terminale.

La sérothérapie est conseillée par Harvier, Armand-Delille, dans les méningites cérébro-spinales; des auteurs américains croient que les effets se renforcent avec les sulfamides. Nous avons pensé que dans les septicémies, mieux vaudrait augmenter aussi ses chances de succès, en utilisant aussi la sérothérapie

antistreptococcique. Le Professeur Vincent et son élève Romain proclament leur sérum concentré, purifié, antitoxique et antimicrobien, comme le plus actif de tous les sérums; ici, comme les avis sont partagés, nous le rangeons encore, jusqu'à preuve du contraire, parmi les autres sérums de l'Institut Pasteur.

M. Lièvre, dans 48 cas de septicémie, à Claude-Bernard, pendant trois ans, a eu les meilleurs résultats avec les transfusions, mieux qu'avec les sérums. Il n'avait utilisé du sulfamide que comme médicament accessoire.

Des auteurs préconisent des immuno-transfusions, des chimio-transfusions (Janneney, de Bordeaux).

Il faut ajouter les traitements symptomatiques tonocardiaques, camphre, coramine, quand nécessaires; une alimentation variée, substantielle si possible (Lièvre), légumes, jus de viande, fruits, etc...

Des extraits de foie buvable pour lutter contre l'anémie. Doit-on faire de la vitaminothérapie A, B et C, surtout A et C ? Les avis sont partagés.

Le côté chirurgical de la question n'est pas tout à fait au point. On est d'accord pour la mise à plat quand possible et non nuisible, de tout foyer infecté suppuré ou de leur drainage dans les lésions très récentes pour éviter des disséminations microbiennes.

L'heure optimum d'une hystérectomie est encore discutée, souvent l'acte opératoire, quoique réussi, est déjà dépassé et n'arrête pas le mal et l'issue fatale.

Des statistiques, pour les vraies septicémies, non, des bactériémies, des septicémies « durables » (Lièvre) ou constituées, oscillent entre 60 et 97 pour cent

d'issues fatales. Il y a même des séries malheureuses, hypertoxiques — ce qui peut faire varier les statistiques suivant les auteurs et suivant les cas.

Data

1° Le streptocoque produit dans le sang de la méthémoglobine, nous disent certains bactériologues (Auduroy, Williams, Dopter, Sacquépée). Les sulfamides produisent aussi de la méthémoglobine (Fabre, Mayer et cliniciens). Une question nous paraît tout à fait originale : comment réagissent l'une sur l'autre, la méthémoglobine microbienne et la métémoglobine chimique. La formation antérieure de l'une inhiberait-elle l'autre ? Ce qui expliquerait le peu de résultat des sulfamides dans les septicémies déclarées ou vice-versa, la question de la prophylaxie sulfamidée ? ou l'action bactéricide ou bactériostatique des sulfamides ? Ce n'est qu'une hypothèse qui mériterait d'être étudiée et élucidée, surtout par des recherches expérimentales.

C'est dans le post-partum et le post-avortum que l'on voit les septicémies les plus graves.

2° La prophylaxie des infections puerpérales dans les maternités, par les sulfamides, comme le recommandent, dans un but de prévention, le Professeur Couvelaire, le Professeur agrégé Lacomme — d'ailleurs avec toutes réserves — et leur élève Malet, à Baudelocque, avec le carboxysulfamido-chrysoïdine, le Professeur Brindeau, le Professeur agrégé Lantuéjoul et leur élève Picot, à Tarnier, avec le benzylaminophénylsulfamide, demande encore du temps pour

être bien jugée. Cette thérapeutique est si vaste, qu'elle mérite le contrôle d'un critérium de faits des plus serrés. Car une femme en couche et son nouveau-né, aux premiers jours de la vie physiologique, indépendante, sont deux entités cliniques, deux personnalités biologiques dont les modalités réactionnelles sont encore inconnues aujourd'hui ou vaguement précisées.

Il y a baisse importante des infections puerpérales graves et des septicémies, et une certaine augmentation du nombre des phlébites dont l'origine n'est pas précisée. Quelques énumérations sanguines à intervalle, seraient intéressantes, chez la mère en couche et le nouveau-né subissant la prophylaxie.

Réduction des doses le plus bas possible pour des cas normaux, serait à souhaiter.

Devrait-on faire de la prophylaxie dans toutes les interventions où puisse surgir une septicémie à streptocoque hémolytique ? En stomatologie, en oto-rhino, en obstétrique, en gynécologie.

Il n'y a pas de data constants pouvant répondre à cette question, qui est pourtant très intéressante pour la clinique.

3° Les septicémies, chapitre important de la pathologie infectieuse, restent encore inéclaircies dans leur mystère. Pourquoi certains individus portant des plaies importantes où pullulent des microbes arrivent à créer pour la première fois cette barrière pyogénique défensive de l'organisme, et d'autres, avec une plaie minime, presque inapparente, souvent fermée même, prenant l'apparence de guérison, font une septicémie ?

Le fléchissement du terrain joue certainement un grand rôle, l'anergie provoquée par les maladies infectieuses, la diminution de la résistance physique et physiologique aussi, mais ce n'est pas tout. Les septicémies font aussi partie de ce vaste et complexe problème de l'anaphylaxie, de la sensibilisation, de l'immunité qui depuis les célèbres découvertes de Von Pirquet et de Richet restent encore à être étudiées et approfondies, conjointement avec les questions vagues du terrain et des diathèses.

OBSERVATIONS

Observation I (résumée). — Cas de septicémie sur-aiguë compliquée de péritonite.

Mme T., 43 ans, multipare, 4 enfants.

Amenée dans le service à 3 heures du matin.

Température 40°.

Aspect de grande infectée, faciès terreux.

Post-avortum à la maison depuis 4 jours.

Extrémités froides, légère dyspnée. Ventre très météorisé, tympanique. Palpation, douleur région pelvienne. T.V. Utérus gros, douloureux, col entr'ouvert, caillots sanguins. Une certaine parésie intestinale. Etat général trop grave pour permettre aucune intervention importante. Curetage léger, lavage à l'eau iodée.

Transfusions, sérums antistreptocoque, antigangrène, sulfamides, paraminophénylsulfamide.

Issue fatale à 11 h. du matin.

Nécrops : Péritonite à streptocoques. Hémoculture positive.

Observation II (résumée). — Septicémie aiguë.

Mme B., 26 ans environ, mère d'un ou deux enfants.

Entrée dans le service pour infection du post-avortum. Faciès pâle, subictérique. T.V. Utérus un peu

gros, douloureux, col entr'ouvert saignant; curetage, lavage eau iodée. Température oscillante 39-40°. Hémoculture positive. Anémie importante oscillant entre 3.000.000 et 3.500.000. Transfusion. Sérothérapie antistrept., sulfamide 1162 F. Nausées, vomissements, tachycardie marquée. Matité aux bases pulmonaires. Après 20 jours passée en médecine. Issue fatale un mois et quelques jours.

Phénomènes pulmonaires importants.

Observation III (résumée). — Septicémie aiguë.

Mme ..., jeune mariée de trois mois, âgée de 19 ans.

Amenée pour infections du post-avortum. Asthénie. T.V., col béant, caillots, curetage, lavage eau iodée, hémoculture positive, à plusieurs reprises. Poumons rien. Nausées, vomissements. Sérum antistrept. Transfusion, sulfamide buccal et intraveineux. Petites transfusions 60 cc. Endocardite, souffle mésocardiaque. Tachycardie 120-130. Myocardite, assourdissement des bruits. T. 39-40-41°. Dyspnée. Issue fatale. Grosses végétations endocarditiques.

Observation IV (résumée). — Septicémie forme sub-aiguë prolongée.

Mme T., âge 28 ans, accouchement normal sans incident, enfant bien portant, en clinique de ville. Suite de couche, température monte, est oscillante. Pâleur, anémie, tous les sulfamides, carboxysulfamidochrysoïdine, para-aminophénylsulfamide, transfusions, sérum antistreptocoque, abcès de fixation, phlébites uni-

latérales. Le cas traîne. Phlegmon du ligament large. Amenée en chirurgie, incision, drainage. Etat général reste altéré. Issue fatale après deux mois et demi. L'hémoculture positive et souvent négative. Cachexie, adynamie, faciès subictérique. Pâleur. Issue fatale.

Observation V (résumée). — Septicémie aiguë.

Jeune homme de 17 ans. Service d'oto-rhino-laryngologie. Angine. Phlegmon de l'amygdale. Incision. Septicémie. Hémoculture positive. Transfusions. Sulfamide. Sérum antistreptocoque, antigangréneux. Ictère très foncé. Ligature de la jugulaire en oto-rhino. Amené en chirurgie, état grave. Dyspnée. Arrêt des sulfamides, ictère foncé. Etat général grave. En tout 14 jours. Adynamie, phénomènes respiratoires, phénomènes cardiaques. Issue fatale.

Observation VI (résumée). — Etat septicémique post-avortum. Hémoculture négative.

Mlle C., femme de 30 ans environ. Post-avortum en ville depuis 6 semaines. Subitement, mauvais état général, marche à l'hôpital. D'abord point de côté, embolie au lit. Crachats hémoptoïques. Mauvais état. Pâleur. Subictère. Dyspnée. Phlébite cerulea de Grégoire, membre inférieur gauche. T. V. Montre au début cordon induré base du ligament large à gauche. Baisse de la perméabilité, baisse des oscillations, recherchées avec grandes précautions. Sulfamide. Phlegmatia alba dolens bilatérale. Etat septicémique, aspect de grande infectée. Hémoculture, deux à trois fois négative. Traîne 2 mois et demi. Phlegmon du ligament large incisé, drainé. Sort guérie.

CONCLUSIONS

1° Le streptocoque (le microbe à tout faire de Peter) si répandu dans la nature est et demeure l'un des microbes les plus offensifs dans la pathologie humaine, tant médicale que chirurgicale. Il est responsable d'une très haute proportion de la mortalité humaine et dont quelques-unes sont redoutables.

2° En faisant ce travail, nous avons voulu maintenir à l'ordre du jour et ramener les esprits médicaux vers cette maladie si grave qu'est la septicémie à streptocoque hémolytique, maladie qui reste encore actuellement assez fréquente et dont la mortalité oscille entre 60 et 97 %, suivant diverses statistiques, malgré tous les traitements en cours, tant symptomatiques que sulfamidés.

3° Notre maître le Professeur Lemierre recommande l'adjonction des transfusions comme très utile, surtout de petites transfusions de 60 cc., qui lui ont paru faire assez bien. D'autres préconisent des transfusions un peu plus importantes et plus espacées.

4° L'association sérum, transfusion et sulfamide est à recommander, nécessitant naturellement de nombreuses observations, pour étayer et mettre en ordre cette thérapeutique. Il n'existe pas de traitement spécifique de la septicémie à streptocoque hémolytique, jusqu'à ce jour.

5° Nous espérons que les chimistes, pharmacologues, les biologistes et physiologistes, le laboratoire et la clinique collaboreront intimement pour modifier et perfectionner les formules de sulfamides qui pourraient devenir dans l'avenir une arme précieuse contre le streptocoque et beaucoup d'autres germes pathogènes.

Vu : *Le Doyen* : **Vu : *Le Président de thèse* :**
TIFFENEAU. **LEMIERRE.**

Vu et permis d'imprimer :
***Le Recteur de l'Académie de Paris* :**
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- Auduroy. — Etude sur le streptocoque hémolytique et l'entérocoque. Strasbourg, 1925.
- Besredka (A.). — De l'hémolyse streptococcique. *Ann. Inst. Pasteur*, 150, 880.
- Blake. — The Classification of Streptococci. *Journ. of Med. Res.*, t. 36, mars 1917.
- Bliss et Long. — Activation of Prontosil solution in vitro by Reduction with Cysteine HCl. *Bull. John Hopkins Hosp.*, t. LX, février 1938.
- Paraminobenzène sulfamides and derivatives. *Journ. A.M.A.* t. CVIII, janvier 1937.
- Colebrook, Buttle, O'Meara. — *Lancet*, 1936.
- Dick G.V., Dick G.H. — Etiology of Scarlet fever. *J.A.M.A.* 82, 1246.
- Domagk. — Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen infektionen. *Deutsche med. Wochenschrift*, Févr. 1935.
- Dopter et Sacqupée. — Bactériologie.
- Fourneau, Tréfouël, Nitti, Bovet. — *C. R. Soc. Biol.*, 122, 652 (1936).
- *Bull. Acad. Médecine*, 118 (1937).
- Fuller. — *Lancet*, 23 janv. 1937.
- Gley. — *C.R. Acad. Sc.*, 204, 1907 (1937).

Gley, Girard. — *Presse Médic.*, 1775 (1936).

— *C. R. Soc. Biologie*, 125, 1027 (1937).

Harvier. — Cours de thérapeutique, 1939.

Harvier et Perrault. — *Paris Médical*, 11 déc. 1937.

Lallemant et Pollet. — Deux cas de méningite à streptocoques guéris par carboxysulfamidochrysoïdine et le sérum de Vincent. *Annales d'Oto-Lar.*, n° 9, septembre 1936.

Lemierre. — Maladies infectieuses.

Levaditi et Vaisman. — *Presse Médicale*, 1937, 1997.

Lièvre. — Septicémies à streptocoques hémolytiques. *Annales de Médecine* (oct. 1938).

Marshall, Emerson, Cutting. — *J. A. M. A.* 20 mars 1937.
Absorption et élimination sulfamide.

René Martin et Delaunay. — Traitement des méningites purulentes à streptoc., par le para-amino-sulfamide. *Annales Médico-Chirurgicales*, mars 1938.

Masseboeuf. — Immunochimie. *Echo Médical du Nord*, janvier 1937.

R.-L. Mayer. — Recherches sur le mécanisme de l'action antistreptococcique des phénylamines sulfamidés. *Supplément Biologie Médicale*, 1937.

Patel. — Rapport *Congrès Français de Chirurgie* 1938.
Septicémies à staphylo.

A. Pavie. — Thèse 1925. Streptococcémies.

Philibert. — Bactériologie.

Prévôt. — Thèse de Paris 1924. Streptocoques anaérobiques.

Ruiz Cortez. — Thèse 1936, Paris.

Sedallian. — Streptocoque hémolytique. Thèse de Lyon, 1925.

— Encyclopédie. Maladies infectieuses. Streptococcémie.

Terrasse. — *Journal Médical Français*, mai 1938. Septicémies.

Tréfouël, Nitti, Bovet : Données expérimentales sur la chimiothérapie des maladies infectieuses. *Annales médico-chirurgicales*, mars 1938.

Thèse de Huguenin, 1937, Paris. Prof. Lemierre.

Thèse de Malet, 1937, Paris.

Thèse de Picot, 1938, Paris.

Thèse de Torres, 1938, Paris. — *Spermatogenèse et sulfamide*.

Widal. — Nouveau traité de Pathologie (maladies infectieuses).

D^r A.W. Williams. — Streptococci in relation to man in health and disease. 1932.
